ITEM 205 : MUCOVISCIDOSE - BPCO

MUCOVISCIDOSE

Mucoviscidose = plus fréquente des maladies génétiques récessives létales dans la population caucasienne : **1/4700** naissances, **1/34** hétérozygotes sains
Transmission autosomique récessive
- Maladie chronique sévère, d'aggravation progressive, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire en **CRCM** (Centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose) : médiane de survie = **50 ans**

Physiopathologie

= Mutation du **gène CFTR** (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) du bras long du chromosome 7 : code une protéine transmembranaire de régulation du transport épithélial d'ions chlorures Cl-
- > 2000 mutations identifiées, le plus souvent **F508del** (dans 70% des cas)
- Défaut de transport du chlore : augmente la réabsorption de sel et d'eau
- **Exocrinopathie généralisée**, touchant les **glandes séreuses** et les **glandes à sécrétions muqueuses**, avec accumulation de sécrétions visqueuses déshydratées, obstruant le site d'excrétion (appareil respiratoire, tube digestif, pancréas, voies biliaires, foie), les **glandes sudoripares** (inversé : perte cutanée de chlore et de sel) et le **tractus génital**

Diagnostic anténatal ciblé

Suspicion échographique sans contexte familial

= Sur échographie de surveillance systématique
- Anomalies évocatrices : **Calcifications intestinales, hyperéchogénicité intestinale, dilatation digestive,** images d'**atrésie du grêle** ou de **péritonite méconiale ; non visualisation de la vésicule biliaire**

Recherche de mutation chez les parents	= **Etude génétique des 2 parents** avec **arbre généalogique**, à la recherche de la mutation F508del et des autres mutations les plus fréquentes - 2 parents non porteurs : diagnostic quasiment éliminé - 2 parents hétérozygotes = risque élevé d'atteinte fœtale (**1/4**) : **étude en biologie moléculaire chez le fœtus** - 1 parent hétérozygote : risque élevé d'environ 20%, **étude en biologie moléculaire chez le fœtus** discuté selon le rapport bénéfice/risque et selon la fréquence de la mutation
Recherche de mutation chez le fœtus	= Par **amniocentèse** ou **biopsie trophoblastique** - Non porteur de la mutation décelée chez les parents : **sain** - Porteur d'une mutation : risque d'être porteur d'une mutation rare non trouvé chez l'autre parent → **séquençage complet du gène** - Homozygote : peut motiver une demande d'**IMG**

Contexte familial

- Conseil génétique : - Justifié si risque > 1/4 d'avoir un enfant atteint
- Possible si apparentés proches avec enfant atteint

Antécédent de mucoviscidose chez un enfant du couple	= Les 2 parents sont hétérozygotes → 1/4 de risque d'enfant homozygote - Mutation familiale identifiée : **recherche de mutation fœtale** sur **biopsie de trophoblaste** dès 12 SA - Mutation familiale non identifiée : **dosages biologiques** (immuno-enzymes intestinales, PAL, GGT, leucine aminopeptidase) sur **amniocentèse** dès 18 SA
Hétérozygotie chez un parent	- **Recherche d'une mutation fréquente chez l'autre parent** - **Recherche fœtale** si les 2 parents sont hétérozygotes

Dépistage néo-natal

= Dépistage généralisé depuis 2002 : à partir du sang prélevé sur papier buvard à 72h de vie (test de Guthrie), après recueil du **consentement signé** des parents (pour recherche génétique éventuelle)
- Intérêt : prise en charge précoce des manifestations pulmonaires et digestives → semble ralentir l'évolution de la maladie et améliorer son pronostic de survie
- **Très sensible** : taux de faux négatifs = **3 à 3,5%**
- **Peu spécifique** : taux de faux positifs (enfants sains convoqués pour dépistage positif) = **2/3**

Dosage de la trypsine immuno-réactive	= Enzyme pancréatique : ↗ en cas de souffrance pancréatique - Si **positif** à **J3** : - **Analyse du gène CFTR** si consentement signé - Nouveau **dosage de TIR** à **J21** en l'absence de consentement signé - Si **positif** à **J21** : **convocation au CRCM** pour **test de la sueur** d'emblée - Si **négatif** à **J3** ou à **J21** : arrêt du dépistage
Analyse du gène CFTR	= Recherche des mutations fréquentes, dont F508del : - Si **aucune mutation retrouvée** : - Si **TIR** à **J3 > à un 2e seuil** : **nouveau dosage de TIR à J21** - Si **TIR** à **J3 < à un 2e seuil** : arrêt du dépistage - Si **1 ou 2 mutations retrouvées** : **convocation au CRCM** pour **test de la sueur**
Test de la sueur	- Anormal : diagnostic de **mucoviscidose** → prise en charge de la maladie - Normal : **conseil génétique** si 1 mutation présente

<table>
<tr><td rowspan="8">Manifestations cliniques (variées et aspécifiques)</td><td colspan="3">➞ Diagnostic rarement porté sur des symptômes lors de l'enfance, voire à l'âge adulte : enfant né dans un pays sans dépistage néonatal, ou faux négatif du dépistage néonatal. Y penser systématiquement selon le contexte.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Manifestations respiratoires</td><td colspan="2">= 90% de la morbidité et mortalité, présent dans 75% des cas dès la 1ère année de vie</td></tr>
<tr><td>Nourrisson</td><td>- Bronchiolite récidivante, bronchite asthmatiforme
- Encombrement bronchique persistant
Surtout si cassure staturo-pondérale</td></tr>
<tr><td>Enfant/ adulte</td><td>= Evolution vers une bronchopathie chronique :
- Toux chronique, bronchorrhée permanente
- Exacerbations récurrentes : expectorations muco-purulentes, majoration de la toux, modification des expectorations et diminution de la tolérance à l'effort
- Dilatation des bronches, avec risque de complications (hémoptysies…)
- Distension thoracique majeure : emphysème, risque de pneumothorax
- Syndrome obstructif d'aggravation progressive non réversible après inhalation d'un bronchodilatateur
- Insuffisance respiratoire chronique : hypoxie nocturne puis diurne, dyspnée d'effort puis permanente, évoluant tardivement vers une hypercapnie et une HTAP</td></tr>
<tr><td>Manifestations infectieuses</td><td colspan="2">- Colonisation bactérienne précoce : Haemophilus influenzae, S. aureus
- Colonisation à Pseudomonas aeruginosa = tournant évolutif : primo-colonisation (1er prélèvement positif, sans signes cliniques et sérologiques), puis colonisation chronique (> 6 mois : ≥ 3 cultures positives à au moins 1 mois d'intervalle, sans signes directs)
- Autres : - Infections mycobactériennes (Mycobacterium abscessus ou avium)
- Infection aspergillaire (avec manifestations immuno-allergiques)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Manifestations digestives</td><td>Nourrisson</td><td>- Iléus méconial : syndrome occlusif, retard d'élimination du méconium
- Ictère cholestatique rétentionnel</td></tr>
<tr><td>Enfant</td><td>- Insuffisance pancréatique exocrine (95%) : stéatorrhée, avec maldigestion des graisses, retard pondéral puis statural, dénutrition avec hyperphagie initiale
- Carences en vitamines liposolubles (ADEK) et oligo-éléments
- Atteinte hépatobiliaire : stéatose hépatique, lithiases biliaires, cirrhose biliaire multifocale (5-15% des cas), pouvant évoluer vers l'hypertension portale et l'IHC
- Autres atteintes : RGO, prolapsus rectal, constipation ± épisodes de sub-occlusion</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- ORL : sinusite maxillaire, polypose nasale
- Endocrinienne : intolérance au sucre, diabète insulino-dépendant
- Métabolique : déshydratation aiguë hyponatrémique avec coups de chaleur
- Génitale : - Infécondité masculine : atrésie bilatérale des canaux déférents constante
- Hypofertilité féminine, retard pubertaire
- Cardiaque : cardiomyopathie non obstructive</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Bilan paraclinique</td><td rowspan="2">Diagnostic</td><td>Test de la sueur
=
confirmation diagnostique</td><td>= Examen de référence : dosage des chlorures sudoraux dans la sueur (après stimulation galvanique indolore au niveau de l'avant-bras ou de la cuisse chez le jeune nourrisson)
- Chlorure : normale < 30 mmol/L, pathologique si > 60 mmol/L à 2 reprises
- En cas de valeur intermédiaire (30-60 mmol/L) : répéter le test, s'aider des examens de biologie moléculaire, voire des mesures électrophysiologiques du transport des ions chlorures en centre spécialisé (différence de potentiel nasal, courant de court-circuit sur biopsie rectale)</td></tr>
<tr><td>Biologie moléculaire</td><td>= Complément du test à la sueur nécessaire
= Recherche de mutations fréquentes ± étude extensive si besoin
- Sujet malade : homozygote ou hétérozygote composite (2 mutations différentes)</td></tr>
<tr><td>Bilan du retentissement</td><td>Pulmonaire et ORL</td><td>- Gaz du sang, saturation nocturne en O_2
- RP/TDM pulmonaire = si besoin + systématique tous les 5 ans : syndrome bronchique, DDB, atélectasies, opacités micro- et macro-nodulaires, impactions mucoïdes, ADP médiastinales
- EFR avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs : trouble obstructif (↘ VEMS), trouble restrictif (↘ CV, ↘ CPT) et distension pulmonaire (↗ VR)</td></tr>
<tr><td></td><td>Colonisation infectieuse</td><td>- ECBC sur expectoration profonde : tous les 3 mois et avant antibiothérapie pour exacerbation
- Dépistage d'aspergillose bronchopulmonaire allergique : sérologie, IgE totales, IgE spécifiques</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">Bilan paraclinique</td><td rowspan="2">Bilan du retentissement</td><td>Digestif et nutritionnel</td><td>- NFS, albuminémie, IGF1, bilan hépatique (TP, transaminases, GGT)
- Echographie hépatopancréatique
- Glycémie à jeun ± HGPO dès 10 ans
- Stéatorrhée : à rechercher si prise pondérale non satisfaisante
- Dosage des vitamines liposolubles, surtout vitamine D</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>- Age osseux, ostéodensitométrie osseuse dès 8 ans
- Echographie cardiaque</td></tr>
<tr><td rowspan="8">TTT</td><td colspan="3">➞ Prise en charge multidisciplinaire, régulière, à vie : consultation tous les 3 mois, bilan paraclinique tous les ans</td></tr>
<tr><td>PEC respiratoire</td><td colspan="2">- Kinésithérapie respiratoire : systématique
- Souvent précédée d'aérosols de mucolytiques : rhDNase (Pulmozyme®)
- RHD : hygiène domestique, éviction du tabac, réduction de la pression allergénique, privilégier un mode de garde individuel pendant la 1ère année de vie
- Activité physique adaptée aux performances respiratoires
- Oxygénothérapie longue durée (nocturne ou continue) en cas d'insuffisance respiratoire chronique
- VNI en cas d'hypercapnie > 55 mmHg
- Transplantation pulmonaire : discutée en cas d'insuffisance respiratoire chronique sévère</td></tr>
<tr><td>PEC anti-infectieuse</td><td colspan="2">- Exacerbation : antibiothérapie, adaptée aux germes isolés à l'ECBC, orale, inhalée ou intraveineuse, prolongée 2 à 3 semaines habituellement
- Respect du calendrier vaccinal + vaccinations ciblés (antigrippale annuelle, antipneumococcique, hépatite A, éventuellement varicelle en l'absence d'atcd clinique)</td></tr>
<tr><td>PEC digestive</td><td colspan="2">- Opothérapie pancréatique : extraits pancréatiques gastro-protégés (gélules de pancréatine Créon®), prise en début de repas
- TTT de l'atteinte hépatobiliaire : acide ursodésoxycholique (Ursolvan®)</td></tr>
<tr><td>PEC nutritionnelle</td><td colspan="2">- Régime hypercalorique (120-150%) + aide de diététicien
- Nutrition entérale en cas de défaillance nutritionnelle
- Supplémentation en vitamines A, D, E et K indispensable
- Compléments en sodium, notamment si forte chaleur (déperdition sudorale maximale)
- Chez le nourrisson : - Apport de sel systématique avant la diversification (2 mEq/kg/j)
- Proposer à boire systématiquement des solutions de réhydratation orale</td></tr>
<tr><td>Mesures associées</td><td colspan="2">- Education thérapeutique : autonomisation
- Soutien psychologique
- Mesures sociales : ALD 30 (PEC à 100%), associations de malade, PAI</td></tr>
<tr><td>Perspectives thérapeutiques</td><td colspan="2">- Agents muco-modulateurs
- Recherche de voies alternatives de la sécrétion ionique
- Thérapie protéique (action sur l'origine moléculaire de la maladie)
- Nouvelles stratégies anti-infectieuses</td></tr>
</table>

BPCO DE L'ENFANT

BPCO de l'enfant = pas de réelle définition consensuelle
=obstruction des voies aériennes, non réversible après bronchodilatateur
- Mesure du VEMS possible à partir de l'âge de 6 ans : **VEMS < 80%**, réversibilité < 12 % après salbutamol

Manifestations		- **Dyspnée**, notamment à l'effort - **Toux grasse**, récurrente, avec ou sans **expectoration** - **Déformation thoracique : thorax en carène** - **Hippocratisme digital** - **Râles bronchiques bilatéraux** à l'auscultation - **Ralentissement** ou **cassure de la croissance staturo-pondérale** ± Signes étiologiques spécifiques
Bilan étiologique	Examens systématiques	- **RP ±scanner thoracique** - **EFR** : obstruction non réversible des voies aériennes - **Test de la sueur** (même si dépistage néonatal négatif : 3,5% de faux négatifs) - Recherche de **déficit immunitaire humoral** : **NFS, dosage pondérale des Ig, sérologies vaccinales**
	Examens utiles	- **Endoscopie bronchique** avec **biopsie** : étude ciliaire - **Echographie cardiaque**
Etiologie	**Dysplasie broncho-pulmonaire**	- Signes évocateurs : - Nécessité d'une longue période d'O_2 après la naissance (jusqu'à 36 SA) - **Wheezing** - **TDM thoracique** : - **Aspect en mosaïque** - **Triangles sous-pleuraux** - **Bandes de fibrose**
	Mucoviscidose	- Antécédents familiaux - Signes évocateurs : **bronchorrhée, retard pondéral, diarrhée chronique graisseuse** - **Test de la sueur** positif
	Déficit immunitaire humoral	- Antécédents familiaux - **Infections bactériennes à répétition** (ORL, pulmonaires cutanées) - Signe évocateur : **bronchorrhée** - **Dosage pondérale des Ig** : hypogammaglobulinémie ou agammaglobulinémie - **Sérologies vaccinales** : absence de réponse
	Dyskinésie ciliaire primitive	- Antécédents familiaux - **Infections ORL répétées** - Signes évocateurs : **bronchorrhée, polypes nasaux**, **surdité de transmission**, **stérilité** - **Biopsie ciliaire** (nasale ou bronchique) : absence de battement, structure anormale en ME
	Bronchiolite oblitérante	= **Séquelles d'infection virale sévère** - Signe évocateur : **wheezing** - **TDM thoracique** : **aspect en mosaïque, atteinte bronchique**
TTT symptomatique		- **Kinésithérapie respiratoire** régulière en cas d'encombrement bronchique - **Antibiothérapie** lors des exacerbations infectieuses ± **antibioprophylaxie** au long cours - Prévention anti-infectieuse optimale : **calendrier vaccinal** à jour, complété par **vaccination antipneumococcique 23-valent (Pneumo 23®)** > 2 ans et **vaccination antigrippale** annuelle - **Corticothérapie inhalée** en cas d'hyperréactivité bronchique associée
	Oxygénothérapie au long cours	= Adaptée à la SpO_2 : indiquée si Enfant < 2 ans : - SpO_2 moyenne au sommeil ou à l'éveil **< 93%** - Temps de sommeil **> 5%** passé avec SpO_2 < 90% Enfant > 2 ans : - SpO_2 moyenne au sommeil ou à l'éveil **< 90%** - Temps de sommeil **> 10%** passé avec SpO_2 < 90% **HTAP** associée